

معرفی یک مورد بیماری کاوازاکی اتیپیک بدنبال ابتلا به مننژیت آسپتیک باکتریال در یک شیرخوار ۹ ماهه

دکتر کرمعلی کسیری^{۱*}، دکتر ابوالفضل خوشدل^{۲*}، کبری مختاریان^{۳*}

*استادیار گروه اطفال- دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، **کارشناس ارشد میکروبیولوژی- دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد.

تاریخ دریافت: ۸۶/۱۱/۲۹ تاریخ تایید: ۸۷/۵/۱۷

چکیده:

مقدمه: بیماری کاوازاکی، التهاب عروق (Vasculitis) حاد و وسیع در اعضای مختلف بدن می باشد. سن شیوع بیماری کاوازاکی بین ۱ تا ۵ سالگی است و زمانی که خارج از این محدوده باشد، تشخیص آن دشوار و شانس عوارض بیماری بخصوص عوارض قلبی افزایش می یابد.

معرفی بیمار: شیرخوار ۹ ماهه ای بود که با علائم مننژیت در بخش اطفال بیمارستان هاجر شهرکرد بستری و پس از دریافت درمان دارویی و بهبود علائم، مجدداً در روز هشتم بستری دچار تب بالا، فارنژیت و اسهال و بی قراری گردید. در معاینه بیمار کتوکنکیوت غیر چرکی دو طرفه، ترک خوردگی لب ها، لنفادنوپاتی و دیگر علائم تبیک کاوازاکی را نداشته ولی قلب تاکی کارد و سرعت سدیمنتاسیون ایتروسیتی (ESR) بیمار نیز افزایش یافت. کودک با تشخیص بیماری کاوازاکی آتیپیک تحت درمان ایمونوگلوبولین وریدی قرار گرفت، پس از ۲۴ ساعت تب بیمار کاهش و علائم بالینی وی بهبود یافت. ESR بیمار ده روز پس از ترخیص ۱۰mm/hr گزارش گردید.

نتیجه گیری: بر اساس این گزارش بالینی در زمان ابتلا به مننژیت باکتریال اگر مجدداً بیمار دچار تب بالا و افزایش ESR گردید باید بیماری کاوازاکی، علاوه بر دیگر عوارض مننژیت مد نظر باشد.

واژه های کلیدی: بیماری کاوازاکی، شیرخوار، مننژیت.

مقدمه:

بیماری کاوازاکی یک بیماری حاد تبار و یک سندرم واسکولیت سیستمیک است که اغلب کودکان زیر ۵ سال را گرفتار می کند (۱-۳). اولین مورد ابتلا به این بیماری در دهه ۱۹۶۰ از ژاپن گزارش شد، ولی از سال ۱۹۷۴ به بعد موارد ابتلا به این بیماری از نقاط دیگر دنیا نیز گزارش شد (۴). معیارهای تشخیص این بیماری شامل تب حداقل به مدت ۵ روز که به درمان آنتی بیوتیکی پاسخ نمی دهد و وجود حداقل ۴ مورد از موارد ذیل است:

پرخونی دو طرفه ملتحمه، خشکی و قرمزی لب ها و مخاط اوروفارنژال، قرمزی کف دست ها و پاها و پوسته ریزی از نوک انگشتان، راش پلی مورفیک روی تنه بدون وجود وزیکول و کراست و لنفادنوپاتی حاد گردنی.

تظاهرات کمتر شایع این بیماری عبارتند از:

آرتراالژی، میالژی، آرتریت، میوکارдит، اسهال، مننژیت آسپتیک، ایکتر، ترومبوز و آنوریسم عروق کرونر (۵،۶). علیرغم تلاش های صورت گرفته برای شناسایی عوامل مسبب این بیماری اتیولوژی این بیماری همچنان ناشناخته است. هر چند اپیدمیولوژی و ویژگی های بالینی این بیماری دال بر این امر هستند که عامل عفونی به عنوان عامل ایجاد کننده و یا عامل برانگیزاننده برای ایجاد این بیماری نقش دارند (۷). گروه های سنی درگیر در این بیماری، اپیدمی های دوره ای این بیماری با توزیع جغرافیایی خاص، ماهیت خودبخود محدود شونده بیماری و تظاهرات بالینی بیماری از ویژگی های این بیماری است که سبب شده عوامل عفونی به عنوان

^۱نویسنده مسئول: شهرکرد-خیابان پرستار- بیمارستان هاجر-گروه اطفال-تلفن: ۰۳۸۱-۲۲۲۰۰۱۶، E-mail: Kasiri207@yahoo.com

خوردگی لبها بوده و لنفادنوپاتی گردنی و سفتی گردن (Neck stiffness) نداشت. در معاینه قفسه سینه نکته غیر طبیعی وجود نداشت. سمع ریه ها طبیعی بود. صداهای قلب طبیعی بود ولی تاکی کارد بود. شکم نرم بوده و توده غیر طبیعی و ارگانونمگالی نداشت. در معاینه اندام ها تورم، تغییر رنگ پوست و ضایعات جلدی مشاهده نشد. تست های کرنینگ و برودزیسکی با توجه به سن بیمار قابل بررسی نبود.

با توجه به شرح حال و معاینه بیمار اولین تشخیص مطرح شده برای وی مننژیت بود. به علت حال عمومی بد و خطر وقوع Apnea در حین انجام پونکسیون مایع مغزی - نخاعی، از انجام آن خودداری شد. پس از ارسال نمونه خون جهت کشت، آنتی بیوتیک وریدی شامل سفتریاکسون با دوز ۱۰۰ میلی گرم و وانکومایسین به میزان ۵۰ میلی گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن در ۲۴ ساعت برای بیمار شروع شد. پس از بهبود حال عمومی بیمار ظرف ۲۴ ساعت پس از بستری پونکسیون مایع مغزی - نخاعی انجام شد و نتیجه آن به این صورت بود:

گلوکز = ۶۶ mg/dl (گلوکز همزمان خون LDH، ۱۴۳ mg/dl)، برابر ۳۱۴، پروتئین ۵۵ mg/dl. تعداد گلبول سفید ۹۲۰۰ با ۹۰ درصد نوتروفیل (PMN) و $Lymph = 10\%$ با اسمیر، RBC برابر صفر، دیلوکوک گرم منفی، ولی کشت مایع مغزی نخاعی منفی گزارش گردید که علت آن تجویز آنتی بیوتیک وریدی قبل از انجام پونکسیون مایع مغزی - نخاعی می باشد.

نتایج آزمایشات الکترولیت ها و اندکس های کلیوی طبیعی بود. کشت ادرار، خون و مدفوع منفی گزارش شد. سایر آزمایشات انجام شده شامل کلسیم، فسفر، سدیم و پتاسیم طبیعی بود.

سونوگرافی شکم بیمار، سی تی اسکن مغز، همچنین گرافی قفسه سینه بیمار طبیعی بود.

در آزمایشات شمارش کامل سلول های خونی تعداد گلبول های سفید ۱۴۹۰۰ با ۷۸ درصد نوتروفیل و ۱۶/۹ درصد لنفوسیت، هموگلوبین ۹/۵ گرم در دسی

یک عامل مسبب یا دخیل در آن شناخته شود (۵). شواهد اخیر نیز مبنی بر این است که یک عامل عفونی منجر به ظهور و فعالیت سوپرآنتی ژن ها و نهایتاً بروز بیماری کاوازاکی می گردد. بنابراین امکان دارد بعد از ابتلا به یک بیماری عفونی این بیماری بروز کند (۸). با توجه به شیوع کم بیماری های عفونی در کشورهای پیشرفته، شک بالینی به بیماری کاوازاکی در این کشورها به مراتب آسان تر از کشورهای در حال توسعه می باشد. اما این مساله از اهمیت تشخیص این بیماری و پیشگیری از عوارض آن در کشورهای در حال توسعه نمی کاهد.

معرفی بیمار:

بیمار شیرخوار ۹ ماهه، ساکن اردل از شهرهای استان چهارمحال و بختیاری بود که بعثت تب و استفراغ با حال عمومی بسیار بد ارجاع داده شده و در بخش اورژانس کودکان بیمارستان هاجر^(س) شهرکرد بستری شد.

در بدو ورود دمای زیر بغل بیمار ۳۷/۵ (بعد از مصرف داروهای پایین آورنده تب و بدن شویه)، ضربان قلب، ۱۳۰ ضربه در دقیقه و تعداد تنفس = ۵۲ در دقیقه بود.

در بررسی تاریخچه بیمار کودک حاصل زایمان طبیعی، وزن ۷ کیلوگرم (وزن هنگام تولد ۲۲۰۰ گرم)، با شیر مادر و غذای کمکی تغذیه می شده، بطور مرتب از ۱۵ روزگی ویتامین A+D و از ۶ ماهگی قطره آهن دریافت کرده و واکسیناسیون تا این سن کامل انجام شده بود.

شیرخوار از یک هفته قبل از مراجعه دچار علائم سرماخوردگی (تب، آبریزش بینی، سرفه) بوده و از داروهای ضد سرفه و پایین آورنده تب جهت بهبود علائم بالینی، استفاده شده بود.

از یک روز قبل از مراجعه نیز شیرخوار دچار تب، استفراغ و Poor feeding گردیده بود.

در معاینه سر و گردن فونتانل قدامی Bulge، ملتحمة نرمال، لب ها و مخاطات بدون قرمزی و ترک

لیتر و پلاکت ۴۰۱ هزار، CRP+ (C-reaction protein)، ESR=59 mm/hr، در روز سوم بستری تب قطع گردید. در روز هشتم بستری مجدداً کودک بدحال و بی قرار و همچنین دچار اسهال و تب های بالا تا حد دمای زیر بغل ۳۹/۵ درجه شد.

در معاینه بیمار کتوکنکیوت غیر چرکی ۲ طرفه، ترک خوردگی لب ها، زبان توت فرنگی، راش های ماکولوپاپولر، لنفادنوپاتی و دیگر علائم تیپیک کاوازاکی وجود نداشت. ولی فارنژیت، سرفه، اسهال و بیقراری شدید داشت. جهت بررسی از نظر آبسه مغزی سونوگرافی وسی تی اسکن انجام شد که نرمال گزارش شد. در معاینه قلب غیر از تاکی کاردی مشکلی نداشت. برای بیمار از نظر عود مننژیت مجدداً پونکسیون مایع مغزی - نخاعی انجام گرفت که نتیجه آن بصورت ذیل بود:

تعداد گلبول سفید ۲۰ با ۴۰ درصد نوتروفیل (PMN) و $Lymph = 60\%$ ، گلوکز ۵۴ mg/dl، LDH برابر ۵۲ و پروتئین ۱۰۰ mg/dl، نتیجه آزمایشات $ESR = 104 \text{ mm/hr}$ و $CRP = 2+$ گزارش گردید.

بر اساس نتیجه آزمایشات شمارش کامل سلول های خونی در این مرحله تعداد گلبول های سفید ۱۸۵۰۰ با ۶۰ درصد نوتروفیل و ۲۷/۷ درصد لنفوسیت، هموگلوبین ۷/۶ گرم در دسی لیتر و پلاکت ۷۶۸۰۰۰ که ترومبوسیتوز واضح داشت.

با احتمال بیماری کاوازاکی آنتیپیک برای شیرخوار ایمونوگلوبولین وریدی (IVIG) (۲ gr/kg) تزریق شد و آسپرین (۸۰ mg/kg/day) بصورت خوراکی در ۴ دوز منقسم تجویز گردید که در ادامه درمان به دوز ضد انعقادی تقلیل داده شد. همینطور به دلیل آنمی، پک سل (Pack cell) دریافت نمود.

با تزریق ایمونوگلوبولین وریدی بی قراری بیمار در عرض ۱۲ ساعت کاهش یافت و تب بیمار بعد از ۲۴ ساعت قطع گردید.

برای بیمار اکوکاردیوگرافی انجام شد که نتیجه آن نرمال بود. بیمار بعد از ۱۸ روز بستری در بیمارستان

با حال عمومی خوب مرخص گردید.

در مراجعات مجدد بیمار، حال عمومی خوب بود. ۲ هفته بعد از بستری، مجدداً بطور سر پایی اکو قلب انجام شد که خوشبختانه به دلیل دریافت سریع ایمونوگلوبولین وریدی، طبیعی گزارش گردید. نتایج آزمایش مجدد بیمار از قبیل شمارش کامل سلول های خونی نرمال و ESR، نیز مساوی ۱۰ mm/hr شده بود.

بحث:

بیماری کاوازاکی اولین بار توسط تومیساکو کاوازاکی ژاپنی در سال ۱۹۶۷ گزارش گردید (۹،۲). بعد از آن حدود ۱۲۵ هزار مورد بیماری از ژاپن گزارش شده است هر چند میزان آن در تمام دنیا رو به افزایش است ولی در آسیا میزان بروز آن بیشتر است (۹،۱۰،۱۱). سن شیوع بیماری کاوازاکی بین ۱ تا ۵ سالگی است و زمانی که خارج از این محدوده باشد، هم تشخیص آن مشکل است و هم ممکن است عوارض بیماری افزایش یابد (۱۰،۱۲،۱۳).

بیماری کاوازاکی یک واسکولیت مولتی سیستم با اتیولوژی ناشناخته است که به عنوان علت عمده بیماری های اکتسابی قلب در بچه ها در کشورهای توسعه یافته محسوب می شود (۲).

این بیماری همراه با فعال سازی قابل توجه سلول های T و منوسیت ها بوده و شباهت قابل توجهی بین بیماری کاوازاکی و بیماری های سندرم شوک توکسیک (Toxic shock syndrome = TSS)، SSSS (Staphylococcal scalded skin syndrome) و مخملک (Scarlet fever) از نظر علائم بالینی وجود دارد. درمان با ایمونوگلوبولین وریدی در صورت تجویز سریع بسیار موثر است و نشان می دهد که عامل مسبب یک توکسین است. محققین بسیاری گزارش کرده اند که در این بیماری سلول های T زیادی که حامل V B201 TCR هستند افزایش می یابند که دال بر نقش سوپراآنتی ژنها در این بیماری می باشد (۱۵،۱۴،۱۶). یک ارتباط بالقوه نیز بین بیماری کاوازاکی و فاکتور

میتوزنیک سودو توپر کلوزیس (ypm) گزارش شده است (۱۶).

در بعضی موارد نیز سوپر آنتی ژن های خاص استرپتوکوکی و استافیلوکوکی را به عنوان مسئول ایجاد بیماری کاوازاکی دانسته اند (۱۷). بنابراین در صورت بروز علایمی نظیر تب، لنفادنوپاتی گردنی و ... پس از کنترل علایم بیماری عفونی نظیر مننژیت که به درمان آنتی بیوتیکی پاسخ نمی دهند باید به فکر این بیماری باشیم. عواملی که با پیش آگهی بد همراه است شامل لکوسیتوز بالای ۳۰۰۰۰/ml، پلاکت و هموگلوبین کمتر از حد طبیعی و سن پایین تر از یکسال می باشد (۱۸).

در بیماران با سن کمتر از یک سال یکی از علت های پیش آگهی بد، تشخیص دیررس است چون تشخیص بیماری بالینی است و بر اساس رد سایر بیماری ها بخصوص بیماری های عفونی و واسکولیتی می باشد (۱۰). بدین ترتیب با ظن بالینی بوجود چنین بیماری و آغاز سریع تر درمان می توان از بروز عوارض این بیماری جلوگیری کرد. گزارش این مورد شامل شرح علایم، نحوه درمان و پاسخ به درمان می تواند در زمینه شناخت بهتر علایم و ارایه درمان سریع و جلوگیری از عوارض مفید باشد.

همچنین شیرخواران مبتلا به این بیماری تظاهرات ناکامل یا آتیپیکال از بیماری نشان می دهند و به دلیل نادر بودن ابتلا این گروه سنی به بیماری کاوازاکی امکان دارد این تشخیص از ذهن پزشک

معالج دور بماند (۱۹). از سوی دیگر شیرخواران مبتلا به کاوازاکی نسبت به سایر گروه های سنی در معرض خطر بالاتری از نظر ایجاد آنوریسم شریان کرونری می باشند (۲۰، ۲۱). برای مثال امکان دارد فرم های آتیپیکال کاوازاکی بصورت مننژیت آسپتیک بروز کند و در آنالیز مایع مغزی نخاعی این بیماران پلئوسیتوز که اکثریت آن را لنفوسیت ها تشکیل داده اند مشاهده گردد و کشت مایع مغزی - نخاعی منفی می باشد و یا کودک دچار تب طول کشیده با لنفادنوپاتی گردنی شده باشد. همزمانی کاوازاکی با بعضی عفونت ها یا به دنبال آن نیز گزارش شده است در یک گزارش موردی همزمانی سندرم شوک توکسیک با بیماری کاوازاکی در یک دختر ۱۱ ساله که با تب و کاهش فشار خون و ازیمی بستی گردیده بود گزارش شده است (۲۲).

نتیجه گیری:

بر اساس این گزارش بالینی در زمان ابتلا به مننژیت باکتریال اگر مجدداً بیمار دچار تب بالا و افزایش ESR گردید باید بیماری کاوازاکی، علاوه بر دیگر عوارض مننژیت مد نظر باشد.

تشکر و قدردانی:

بدینوسیله نویسندگان مقاله از سرکار خانم دکتر الهام طاهری قدردانی می نمایند.

منابع:

1. Burns JC, Glode MP. Kawasaki syndrome. Lancet. 2004 Aug; 364(9433): 533-44.
2. Anne H, Rowlely T, Shulman ST. Kawasaki disease. In: Kliegman J. Nelson textbook of pediatrics. 18th ed. California: Washangton DC. 2007; 1036-41.
3. Dengler LD, Caparelli EV, Bastian JF, Bradley DJ, Glode MP, Sant S, et al. Cerebrospinal fluid profile in patients with acute Kawasaki disease. Pediatr Infect Dis J. 1998 Jun; 17(6): 478-81.
4. Wolff AE, Hansen KE, Zakowski L. Acute Kawasaki disease: not just for kids. J Gen Intern Med. 2007 May; 22(5): 681-4.

5. Teixeira OH, Martin L, Carpenter BF, Sellers FJ. Kawasaki disease, or mucocutaneous lymph node syndrome: report of seven cases in North America. *Can Med Assoc J.* 1980 May; 122(9): 1013-8.
6. Matsubara K, Fukaya T, Miwa K, Shibayama N, Nigami H, Harigaya H, et al. Development of serum IgM antibodies against superantigens of *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pyogenes* in Kawasaki disease. *Clin Exp Immunol.* 2006 Mar; 143(3): 427-34.
7. Curtis N, Zheng R, Lamb JR, Levin M. Evidence for a superantigen mediated process in Kawasaki disease. *Arch Dis Child.* 1995 Apr; 72(4): 308-11.
8. Kawasaki T. [Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children]. [Article in Japanese] *Arerugi.* 1967 Mar; 16(3): 178-222.
9. Lata K, Singh S. Vasculitis in children. *Indian J Pediatr.* 1996 Nov; 63(3): 323-34.
10. Tomita S, Chung K, Mas M, Gidding S, Shulman ST. Peripheral gangrene associated with Kawasaki disease. *Clin Infect Dis.* 1992 Jan; 14(1): 121-6.
11. Chang RK. Epidemiologic characteristics of children hospitalized for Kawasaki disease in California. *Pediatr Infect Dis J.* 2002 Dec; 21(12): 1150-5.
12. Wheeler RA, Najmaldin AS, Soubra M, Griffiths DM, Burge DM, Atwell JD. Surgical presentation of Kawasaki disease (mucocutaneous lymph node syndrome). *Br J Surg.* 1990 Nov; 77(11): 1273-4.
13. ProffT, Fraser JD. Bacterial superantigens. *Clin Exp Immunol.* 2003 Sep; 133(3): 299-306.
14. Abe J, Kotzin BL, Jujo K, Melish ME, Glode MP, Kohsaka T, et al. Selective expansion of T-cells expressing T-cell receptor variable regions V beta 2 and V beta 8 in Kawasaki disease. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1992 May; 89(9): 4066-70.
15. Leung DY, Meissner C, Fulton D, Schlievert PM. The potential role of bacterial superantigens in the pathogenesis of Kawasaki syndrome. *J Clin Immunol.* 1995 Nov; 15(6 Suppl): 11S-17S.
16. Konishi N, Baba K, Abe J, Maruko T, Waki K, Takeda NA. Case of Kawasaki disease with coronary artery aneurysms documenting *Yersinia pseudotuberculosis* infection. *Acta Paediatr.* 1997 Jun; 86(6): 661-4.
17. Matsubara K, Fukaya T. The role of superantigens of group A *Streptococcus* and *Staphylococcus aureus* in Kawasaki disease. *Curr Opin Infect Dis.* 2007 Jun; 20(3): 298-303.
18. Rowley AH, Shulman ST. Kawasaki syndrome. *Pediatr Clin North Am.* 1999 Apr; 46(2): 313-29.
19. Moradinejad M, Kiani A. Kawasaki disease in 159 Iranian children. *Iran J Ped* 2007; 17(3): 241-6.
20. Rosenfeld EA, Corydon KE, Shulman ST. Kawasaki disease in infants less than one year of age. *J Pediatr.* 1995 Apr; 126(4): 524-9.
21. Cho JH, Chwae YJ, Shim WP, Kim DS, Kwon DH, Kim JD, et al. Clonal expansion of CD8⁺ T cells in Kawasaki disease. *J Immunol.* 1997; 159: 481-6.
22. No authors listed. Case records of the massachusetts general hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 36-1998. An 11-year-old girl with fever, hypotension, and azotemia. *N Engl J Med.* 1998 Nov; 339(22): 1619-26.

